

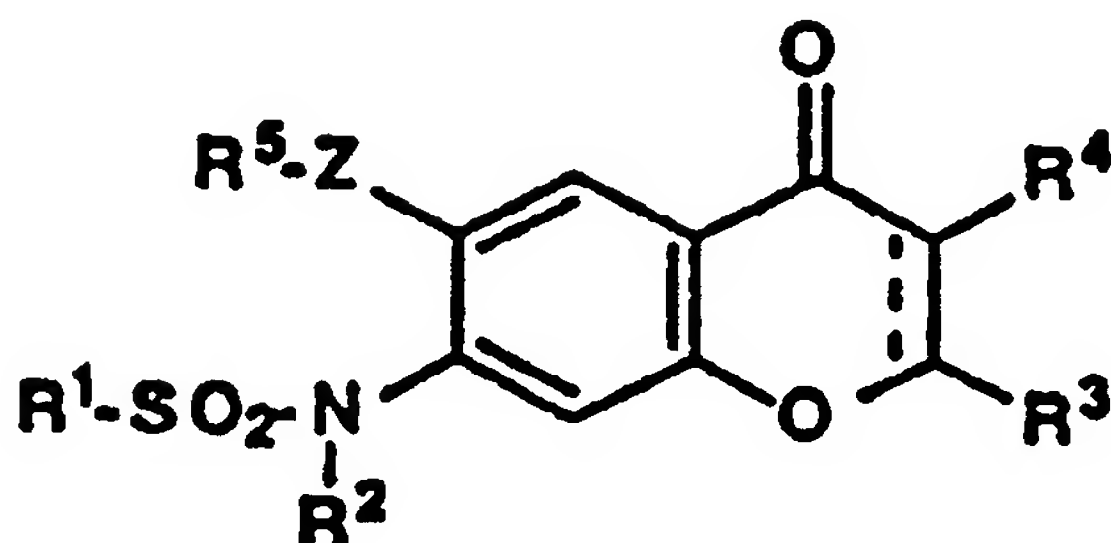


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/35, 31/38, 31/40, 31/41, 31/44, 31/445, C07D 311/24, 311/26, 311/44, 311/54, 311/56, 407/04, 401/12, 407/12	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/23714
(43) 国際公開日 1994年10月27日(27.10.94)		
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00585 (22) 国際出願日 1994年4月7日(07. 04. 94) (30) 優先権データ 特願平5/107464 1993年4月9日(09. 04. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社(TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒160 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 田中啓一(TANAKA, Keiichi)(JP/JP) 〒930 富山県富山市下新北町1-31 Toyama, (JP) 牧野伸治(MAKINO, Shinji)(JP/JP) 〒938 富山県黒部市三日市3490 Toyama, (JP) 大塩一郎(OSHIO, Ichiro)(JP/JP) 〒930 富山県富山市中島1-8-8-101 Toyama, (JP) 霜島智也(SHIMOTORI, Tomoya)(JP/JP) 〒939 富山県富山市小杉175-3 Toyama, (JP) 相川幸彦(AIKAWA, Yukihiro)(JP/JP) 〒939-05 富山県富山市水橋中村町230 Toyama, (JP) 稲場太喜広(INABA, Takihiro)(JP/JP) 〒936 富山県滑川市高塚1823 Toyama, (JP) 吉田長作(YOSHIDA, Chosaku)(JP/JP) 〒933 富山県高岡市熊野町5-27 Toyama, (JP)	高野俊太郎(TAKANO, Shuntaro)(JP/JP) 〒181 東京都三鷹市上連雀2-4-3 Tokyo, (JP) 谷口洋一(TANIGUCHI, Yoichi)(JP/JP) 〒933 富山県高岡市明野町2-1 Toyama, (JP) (74) 代理人 弁理士 熊田和生(KUMADA, Kazuo) 〒110 東京都台東区台東三丁目11番5号 ダイアバレス御徒町6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, FI, JP, KR, NZ, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : IMMUNOMODULATOR, CELL ADHESION INHIBITOR, AND AGENT FOR TREATING AND PREVENTING AUTOIMMUNE DISEASES

(54) 発明の名称 免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤



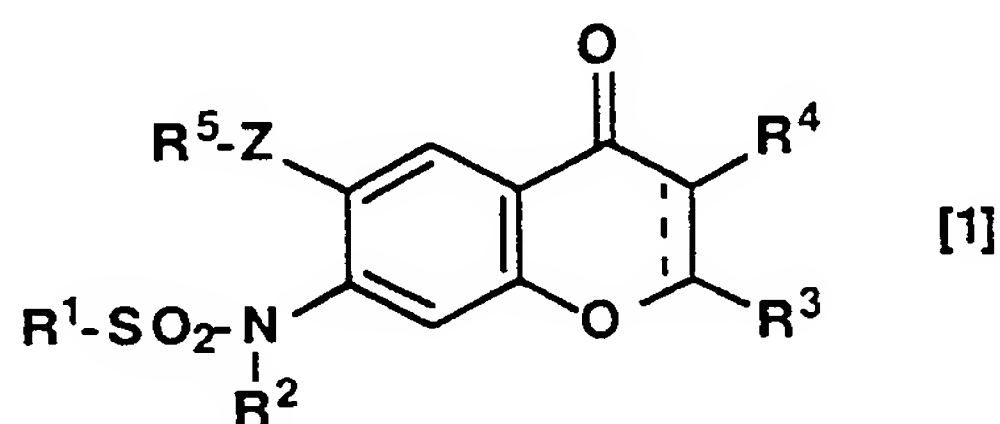
(1)

(57) Abstract

A 4H-1-benzopyran-4-one derivative of general formula [1], or a salt thereof exerts excellent effects of immunomodulation and cell adhesion inhibition, and is further expected to have the effect of relieving autoimmune diseases at a level comparable to that of steroids. Thus the compound of general formula [1] is useful in the treatment and prevention of autoimmune diseases fundamentally caused by immunopathy or abnormally accelerated cell adhesion, for example, chronic rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, sclerema, mixed connective tissue disease, polyarteritis nodosa, polymyositis/dermatomyositis, Sjögren's syndrome, Behcet's disease, multiple sclerosis, autoimmune diabetes, Hashimoto's disease, psoriasis, primary myxedema, pernicious anemia, serious adynamia, ulcerative colitis, chronic active hepatitis, autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura.

(57) 要約

一般式 [1]



の4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩は、優れた免疫調節作用および細胞接着阻害作用を発揮し、さらに、自己免疫疾患に対して、ステロイド剤に匹敵する改善効果が期待できる。

したがって、一般式[1]の化合物は、免疫異常または細胞接着の異常亢進が原因の根底にある自己免疫疾患（たとえば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、結節性多発動脈炎、多発性筋炎／皮膚筋炎、シューグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、橋本病、乾癬、原発性粘液水腫、悪性貧血、重症筋無力症、潰瘍性大腸炎、慢性活動性肝炎、自己免疫性溶血性貧血および特発性血小板減少性紫斑病など）の治療および予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェッコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

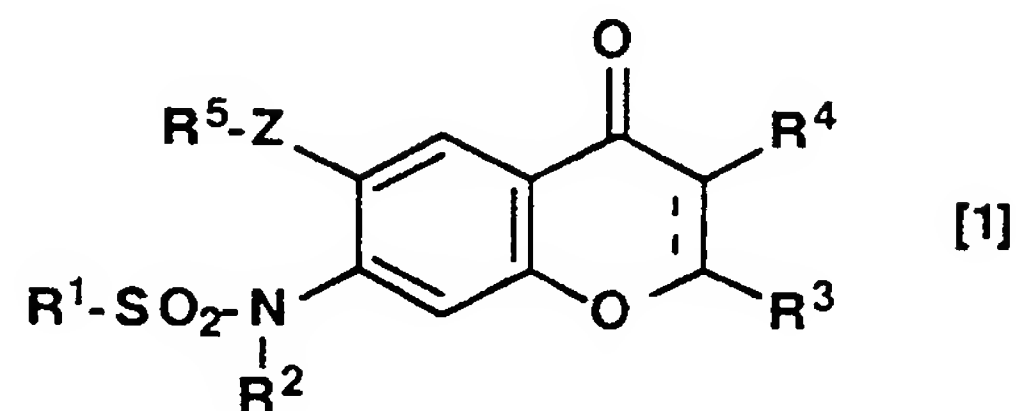
明細書

免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤

技術分野

本発明は、一般式 [1]

5

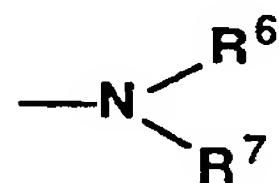


「式中、R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアリール基を；R²は、水素原子、アルキル基またはアシル基を；R³は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、カルボキシシル基、ヒドロキシシル基、ホルミル基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェニル基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシシル基、アシル基、ヒドロキシシル基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、フェニルチオ、アルキニル、アルケニル、スルファモイル、アルカン

10

15

20 素環式基、または式



もしくは式



25

(式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基、シアノ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、アルカンスルホンニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、置換
5 されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキルもしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に
なって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイ
10 ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合を示す。」
で表わされる4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤に関する。

背景技術

15 自己免疫疾患は、自己抗原に対する自己抗体や細胞性免疫などの免疫応答が原因となって起こる疾患の総称であり、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトデス、強皮症、混合性結合組織症、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、シューグレン症候群、ベーチェット症、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、橋本病、乾癬、原発
20 性粘液水腫、悪性貧血、重症筋無力症、潰瘍性大腸炎、慢性活動性胆炎、自己免疫性溶血性貧血および特発性血小板減少性紫斑病などが挙げられる。自己免疫疾患の発症機序については、遺伝的要因や環境因子がその根底にあり、ウイルス感染などが引き金となり、免疫異常を
25 通して発症するものと考えられている。従来、このような疾患の治療には非ステロイド性抗炎症剤などによる炎症症状の抑制といった対症

療法が主として行われてきたが、その有効性については限界があり、本質的な治療には至っていないのが現状である。一方、ステロイド性抗炎症剤は比較的有効な薬剤とされているが、副作用の点で使用が制限されている。このような状況下で、最近は免疫調節作用および／または細胞接着阻害作用に基づいて免疫異常および細胞接着の異常亢進を改善するという原因療法により近づいた療法が注目されるようになってきており、免疫調節作用を有する薬剤として、たとえば、アニュアル・レポート・イン・メディシーナル・ケミストリー (Annu. Rep. Med. Chem.)、第21巻、第201 -210頁 (1986年) には、D-ペニシラミンやスルファサラジンなどが挙げられている。また、細胞接着分子の細胞表面への発現を抑制する薬物は、自己免疫疾患の治療に有用であると期待されている [アルスリティス・アンド・リウマチズム (Arthritis and Rheumatism)、第36巻、第2号、第147-157頁 (1993年) ; 臨床免疫、第26巻、第2号、第190-197頁 (1994年)] 。

一般式 [1] の 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン誘導体またはその塩は、既知化合物であり、抗炎症作用、解熱鎮痛作用、抗関節炎作用および抗アレルギー作用を有すること (特開平 2 - 49778号) およびインターロイキン 1 および 6 の産生抑制作用を発揮し、インターロイキン 1 および 6 の産生異常が原因となる症状の予防および治療に有用であること [ジャーナル・オブ・ファルマコビオ・ダイナミックス (J. Pharmacobio-Dyn.)、第15巻、第649-655頁 (1992年)] が知られている。しかし、免疫調節作用および／または細胞接着阻害作用に基づいて免疫異常または細胞接着の異常亢進を改善する作用を有することは知られていない。

従来、免疫調節剤または自己免疫疾患の治療薬として、D-ペニシ

- ラミンおよびロベンザリットなどが用いられている。しかし、これらの薬物の種類は限られており、また、免疫異常の改善効果が十分でなく、長期間投与の場合、効果が逡減し、免疫調節剤または自己免疫疾患の治療薬としては決して満足できるものではない。また、細胞接着
- 5 阻害剤は実用化に向けて研究中である [ドラッグ・ニュース・アンド・パースペクティブス (Drug News & Perspectives) 第5巻、第6号、第331-337頁 (1992年)]。それ故、優れた免疫異常の改善および細胞接着の異常亢進の軽減作用を有し、免疫調節剤、細胞接着阻害剤または自己免疫疾患を予防および治療する薬剤の開発が望まれていた。
- 10 本発明の目的は、免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤を提供することである。

発明の開示

- このような状況下において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、一般式 [1] の 4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその
- 15 塩が、上記目的を達成することを見出し、本発明を完成するに至った。

以下、本発明の医薬に関する化合物について詳述する。

本明細書において各用語は、特にことわらない限り、以下の意味を有する。

- アルキル基とは、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、iso
- 20 -プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどのような C_{1-8} アルキル基を；シクロアルキル基とは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどのような C_{3-8} シクロアルキル基を；アルケニル基とは、好ましくは、ビニル、
- 25 アリル、1-プロペニルおよび1-ブテニルなどのような C_{2-8} アルケ

ニル基を；アルコキシ基とは、 $-O-$ アルキル基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；アシル基とは、好ましくは、ホルミル基またはアセチル、プロピオニルおよびブチリル基などのような C_{2-8} アルカノイル基またはメトキサリルおよびエトキサリルなどのアルコキシオキサリル基、シクロヘキサニカルボニルのような C_{3-8} シクロアルカンカルボニル基またはベンゾイル基のようなアロイル基などを；

5 アルコキシカルボニル基とは、 $-COO-$ アルキル基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；アルコキシカルボニルアミノ基とは、 $-NHCOO-$ アルキル基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；

10 ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などを；アルキルチオ基とは、 $-S-$ アルキル基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；アルカンスルフィニル基とは、好ましくは、メタンスルフィニルおよびエタンスルフィニルなどの C_{1-8} アルカンスルフィニル基を；

15 アルカンスルホニル基とは、好ましくは、メタンスルホニルおよびエタンスルホニルなどの C_{1-8} アルカンスルホニル基を；アリール基とは、好ましくは、フェニルおよびナフチルなどの基を；アシルアミノ基とは、 $-NH-$ アシル基（アシル基は、上記したと同様の意味を有する。）を；

20 アルキルアミノ基とは、 $-NH-$ アルキル基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；ジアルキルアミノ基とは、 $-N(アルキル)_2$ 基（アルキル基は、上記したアルキル基を示す。）を；

25 ハロアルキル基とは、好ましくは、クロロメチル、フルオロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロエチルおよびトリクロロエチルなどのようなハロー $-C_{1-8}$ アルキル基を；アルキニル基とは、好ましくは、エチニルおよび2-プロピニルなどのような C_{2-8} アルキニル基を；複素環式基とは、好

ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサ
ゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダ
ゾリル、ベンズチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4
-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,3,4-オキサジ
5 アゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テト
ラゾリル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピペ
ラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ
キノリル、1,2,4-トリアジニル、イミダゾ[1,2-b][1,2,
4]トリアジニル、ピロリジニル、モルホリニルおよびキヌクリジニ
10 ルなどのような酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少な
くとも1つの異項原子を含有する4～6員または縮合複素環式基を示
す。また、本明細書において”低級”とは、炭素数5以下の基を示す。

一般式[1]において、 R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になっ
て3～7員環の複素環式基を形成する場合、その複素環式基としては、
15 たとえば、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジ
ン-1-イルおよびピロール-1-イルなどのような3～7員環の含
窒素複素環式基が挙げられる。

また、 R^3 におけるアルキル、アルコキシ、フェノキシ、シクロア
ルキル、カルバモイル、アミノおよびフェニル基； R^4 におけるアル
20 キル、アルコキシ、アルキルチオ、フェニルチオ、アルキニル、アル
ケニル、スルファモイル、アルカンスルフィニル、アルカンスルホニ
ル、アミジノ、フェニルおよび複素環式基； R^6 におけるアルキル、
シクロアルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、アルカ
ンスルホニル、イミノメチルおよびアミジノ基； R^7 におけるアルキ
25 ル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキルおよび複素環式基； R^6

と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって形成される 3 ～ 7 員環の複素環式基並びに R^5 におけるフェニル、チエニル、フリルおよびピリジル基は、ハロゲン原子、アルコキシ、アルキルチオ、フェノキシ、カルボキシル、アシル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、シアノ、アルカンスルホニル、ヒドロキシル、メルカプト、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、シクロアルキル、オキソ、ニトロ、ハロアルキル、アミノ、フェニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシイミノおよび複素環式基から選ばれる一種以上の置換基で置換されていてもよい。

10 一般式 [1] の 4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体の塩としては、医薬として許容される塩、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのようなアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのようなアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；トリエチルアミンおよびピリジンなどのような有機アミン類との塩；リジン、アルギニンおよびオルニチンなどのようなアミノ酸との塩；塩酸、臭化水素酸および硫酸などのような鉱酸との塩；フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸およびクエン酸などのような有機カルボン酸との塩；並びに
15 メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンジスルホン酸などのようなスルホン酸との塩などが挙げられる。

20 一般式 [1] の 4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩は、さらに、異性体（幾何異性体および光学異性体）、水和物、溶媒和物および結晶形を包含するものである。

一般式 [1] の 4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩は、特開平 2-49778 号公報に記載された方法などによって製造
25 することができる。

本発明の薬剤は、常法によりカプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、懸濁剤、乳剤、液剤、軟膏剤、注射剤、シロップ剤または坐剤として経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は患者の年齢および症状に応じて適宜増減されるが、通常成人に対して1日約5.0～1000mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

本発明の免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤の有効成分である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体の化合物中、 R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；
10 R^2 が水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイミノ基；および破線が二重結合である化合物が好ましく、さらに R^1
15 がアルキル基； R^2 が水素原子； R^3 が水素原子； R^4 が置換されていてもよいアシルアミノ基；Zが酸素原子； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子；および破線が二重結合である化合物が好ましい。

本発明の免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤の有効成分である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体の代表的化合物は、以下のとおりである。

1. 3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン
2. 7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

3. 6- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) -7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
4. 3-カルバモイル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
5. 5. 3-カルバモイル-2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
6. 3- (N-ホルミル-N-メチル) アミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
7. 3-カルボキシ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
10. 8. 3-メチルチオ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
9. 6- (2, 4-ジフルオロフェニルアミノ) -3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
15. 10. 3-カルバモイル-6- (2, 4-ジフルオロフェニルアミノ) -7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
11. 2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン
20. 12. 6- (2-フルオロフェニルアミノ) -3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン

つぎに、本発明の免疫調節剤、細胞接着阻害剤および自己免疫疾患の治療・予防剤の薬理作用について試験例を挙げて説明する。

なお、以下の試験例における被験化合物は、上記した化合物番号で示す。

試験例 1 遅延型アレルギー反応に対する作用

シクロホスファミド前処置による免疫亢進状態におけるマウス遅延型アレルギー反応は、ピー・エッチ・ラグランジェ (P. H. Lagrange) らの方法 [ジャーナル・オブ・エクスperimental・メデishin (J. Exp. Med.)、第139巻、第1529-1539頁 (1974年)] を参考にして行った。すなわち、BALB/c系雄性マウス (8週齡、1群6匹から8匹) に、シクロホスファミド75mg/kgを腹腔内投与し、4日後尾静脈内に羊赤血球浮遊液 (5×10^7 個/ml) 0.2mlを注射して感作した。感作3日後、羊赤血球浮遊液 (8×10^9 個/ml) 0.05mlを左後肢足蹠皮内に注射し、遅延型アレルギー反応を惹起した。24時間後動物を屠殺し、両後肢を踝部で切断後各々の重量を測定し、惹起足 (左後肢) と非惹起足 (右後肢) の差を足浮腫量 (mg) とした。対照群の足浮腫量との比較から各被験化合物投与群の足浮腫抑制率を求めた。被験化合物は、0.5% (W/V) カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁し、感作2日前より1日1回、5日間経口投与した。対照群には、被験化合物の代わりに0.5%CMC溶液を投与した。

その結果を表1に示す。

(表 1)

	被験化合物	用量	遅延型足浮腫
		(mg/kg)	抑制率 (%)
5	化合物番号 1	10	12
		30	27
		100	39
10	化合物番号 2	100	17
	化合物番号 3	30	48
	化合物番号 4	100	41
	化合物番号 5	100	16
	化合物番号 6	100	17
	化合物番号 7	100	16
	化合物番号 8	100	21
15	化合物番号 9	100	28
	化合物番号10	100	20
	D-ペニシラミン	100	-3
	スルファサラジン	100	5
	プレドニゾロン	10	44

表 1 から明らかなように、被験化合物は、免疫亢進状態における遅延型アレルギー反応をステロイド剤であるプレドニゾロンと同様、明らかに抑制し、この作用は、D-ペニシラミンやスルファサラジンより強い。

試験例 2 抗体産生応答 [hemolytic plaque forming cell (PFC) 応答] に対する作用

25 BDF₁系雄性マウス (1群6匹から7匹) に 2×10^6 もしくは 2×10^8 個の羊

赤血球を静脈内注射して感作した。感作後4日目に脾臓を摘出し、エヌ・ケー・ジェーン (N. K. Jerne) らの方法 [サイエンス (Science)、第140巻、第405頁 (1963年)] に従って、カニンガム (Cunningham) らの方法 [イムノロジー (Immunology)、第14巻、第599頁 (1968年)] により、抗体産生応答 [hemolytic plaque forming cell (PFC) 応答] 5 数を測定した。各群について脾臓組織当たりのPFC数を求め、対照群のPFC数に対する割合 (%) を算出した。被験化合物は、0.5% (W/V) CMC溶液に懸濁し、感作の前後、3日間にわたり1日1回経口投与した。対照群には、被験化合物の代わりに0.5%CMC溶液を投与した。

10 その結果を表2に示す。

(表2)

	投与群	用量 (mg/kg)	PFC数／脾臓 ^{a)} ×10 ³ 個	対照群に対する割合 (%)
15	2×10 ⁸ 個感作 対照群	—	240± 8	100
	化合物番号 1	1	231±18	963
		10	221±17	92
		100	129±20	54
	プレドニゾロン	10	17± 3	7
20	2×10 ⁶ 個感作 対照群	—	4.87±0.53	100
	化合物番号 1	1	7.06±1.17	145
		10	7.13±0.52	146
		100	5.40±0.49	111
25	プレドニゾロン	10	3.97±0.78	81

a) 数字は平均±S.E.を表す。

表2から明らかなように、本被験化合物は、至適感作条件（ 2×10^8 個感作）ではPFC数を明らかに減少させ、低感作条件（ 2×10^6 個感作）では増加作用を示した。この結果から、本被験化合物は、異常に亢進した免疫応答を抑制し、低反応性の応答を増強するという免疫調節作用を有することが明らかである。

試験例3 実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する作用

実験的アレルギー性脳脊髄炎（experimental allergic encephalomyelitis:EAE）は、細胞性免疫を介する病態モデルで、ヒトの多発性硬化症の動物モデルとして広く利用されている。本試験ではLewis系雌性ラット（1群5匹）を用い、出口らの方法〔脳神経、第42巻、第391-397頁（1990年）〕に従って、EAEを誘発した。すなわち、モルモットの脊髄の50%ホモジネート液と完全フロインド・アジュバント（Freund's Adjuvant）の等量エマルジョン0.1mlをラットの両後肢に皮下注射して感作した。感作当日から連日、動物の臨床症状を観察し、その症状の程度を以下のようにスコア化した。

- 0：無症状
- 1：尾の緊張度の低下
- 2：後肢の不完全麻痺
- 20 3：時に尿失禁をとともう後肢の完全麻痺
- 4：四肢の麻痺または死亡

被験化合物を、0.5%（W/V）CMC溶液に懸濁させ、感作日（0日目）から13日目まで1日1回、14日間連日経口投与し、症状を18日目まで観察した。対照群には、被験化合物の代わりに0.5%CMC溶液を投与した。

25 個々の動物について18日間の累積スコアを求め、対照群の平均スコア

と被験化合物投与群の平均スコアの比較から症状スコアの抑制率を算出した。

その結果を表3に示す。

(表3)

5	被験化合物	用量 (mg/kg)	症状スコアの 抑制率 (%)
	化合物番号 1	1	21
		100	67
	化合物番号 3	30	86
10	化合物番号 4	30	50
	化合物番号 6	30	66
	化合物番号 7	30	50
	化合物番号 8	30	17
	化合物番号 9	30	50
15	化合物番号10	30	42
	化合物番号11	30	52
	化合物番号12	30	67
	D-ペニシラミン	100	-10
	スルファサラジン	300	1
20	プレドニゾロン	10	52

表3から明らかなように、被験化合物は、ステロイド剤であるプレドニゾロンと同様、EAEの症状の発現および進展を明らかに抑制し、この作用は、D-ペニシラミンやスルファサラジンより強い。

試験例4 実験的アレルギー性脳脊髄炎における細胞接着 Very late antigen-4 (VLA-4) 発現に対する作用

VLA-4はリンパ球の浸潤に関与する細胞接着分子の一つであり、この表面抗原発現に対する作用をEAEの末梢血リンパ球を用いて検討した。

すなわち、試験例3と同様にモルモットの脊髄の50%ホモジネート液と完全フロインド・アジュバントの等量エマルジョン0.1mlをLewis系雌性ラット（一群7匹）の両後肢に皮下注射して感作した。感作後10日目にエーテル麻酔下で腹部下大静脈よりヘパリン加採血を行なった。血液5mlから比重遠心法により白血球分画を回収した。5×10⁵個の白血球を0.1%牛血清アルブミン含むリン酸緩衝生理食塩水（PBS）0.5mlに浮遊させ、マウス抗ラットVLA-4抗体5 μ lと4℃で1時間反応させた後、さらに反応液をフルオレセイン標識抗マウスイムノグロブリン抗体と30分間反応し、PBSで洗浄した後、フロサイトメトリー（FACS）解析を行った。結果は、前方散乱光および90度散乱光よりリンパ球と思われる分画におけるリンパ球数に対するVLA-4陽性細胞数の百分率で表した。

（表4）

投与群	用量 (mg/kg)	VLA-4陽性細胞率(%) (平均値)
対照群	—	29.9
化合物番号 1	100	12.0

表4から明らかなように、被験化合物は、対照群に比べてリンパ球中のVLA-4陽性細胞の割合を減少させる。

試験例5 ホルボールミリステートアセテート（PMA）刺激によって誘導されるHL-60細胞（ヒト骨髓性白血病細胞）の細胞接着分子CD11b発現増強に対する阻害作用

CD11bは単球の活性化に伴い発現上昇がみられる細胞接着分子Mac-1の α 鎖であり、この発現に対する作用を検討した。

すなわち、 5×10^5 個のHL-60細胞と各被験化合物およびPMA（終濃度3ng/ml）を10%牛胎児血清（FCS）含有RPMI-1640培地2mlと合わせ、12
5 ウェルマルチプレート（各ウェル）に添加した。24時間、37℃、5%炭酸ガス存在下で培養した後、細胞を回収し、PBS溶液で洗浄した後、1%FCS含PBS溶液300 μ lあたり 3×10^3 個の細胞数となるように調製した。この細胞調製液にフィコエリトリン標識マウス抗ヒトCD11b抗体5 μ lを添加し、4℃で1時間反応させた。反応終了後、PBS溶液で細胞を洗
10 浄し、CD11bの発現量をFACS解析した。結果は、PMA非添加の場合に対するCD11b発現の増加率で示した。その結果を表5に示す。

（表5）

15	被験化合物	濃 度 (μ g/ml)	測定 回数	CD11b発現増加率(%) 平均 \pm 標準誤差
	対照	—	6	82.2 \pm 4.9
	化合物番号 1	10	6	49.9 \pm 1.8

表5から明らかなように、被験化合物は、PMA刺激によるCD11bの発現増強を抑制する。

従って、被験化合物は細胞接着分子の発現抑制および発現増強を抑
20 制することから、細胞接着阻害活性を有する。

発明を実施するための最良の方法

以下に本発明製剤を具体的に実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、実施例で使用されている化合物は、それぞれ、前述の被験化
25 合物No.の化合物と対応している。

実施例 1

以下の成分を用いて常法により硬ゼラチンカプセルを調製する。

	化合物 1 (化合物番号 1)	50mg
	乳糖	114.5mg
5	コーンスターチ	20mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
	軽質無水ケイ酸	1.5mg
	カルボキシメチルセルロース	
	カルシウム	10mg
10	ステアリン酸マグネシウム	2mg
		計 200mg

実施例 2

以下の成分を用いて常法により錠剤を調製する。

	化合物 1 (化合物番号 1)	25mg
15	乳糖	49mg
	微結晶セルロース	36mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
	カルボキシメチルセルロース	
	カルシウム	6.6mg
20	ステアリン酸マグネシウム	1.2mg
	タルク	1.2mg
		計 120mg

実施例 3

以下の成分を用いて常法により錠剤を調製する。

25	化合物 1 (化合物番号 1)	50mg
----	-----------------	------

	乳糖	74mg
	微結晶セルロース	55mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
	カルボキシメチルセルロース	
5	カルシウム	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	2mg
	タルク	2mg
		計 200mg

実施例 4

10 以下の成分を用いて常法により錠剤を調製する。

	化合物 1 (化合物番号 1)	100mg
	乳糖	49mg
	微結晶セルロース	55mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
15	カルボキシメチルセルロース	
	カルシウム	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	2mg
	タルク	2mg
		計 225mg

20 実施例 5

以下の成分を用いて常法により錠剤を調製する。

	化合物 2 (化合物番号 2)	200mg
	微結晶セルロース	100mg
	グリコール酸ナトリウムデンプン	30mg
25	ステアリン酸マグネシウム	3mg

計 333mg

産業上の利用可能性

一般式 [1] の 4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩は、優れた免疫調節作用および細胞接着阻害作用を発揮し、さらに、自己免疫疾患に対して、ステロイド剤に匹敵する改善効果が期待できる。したがって、一般式 [1] の化合物は、免疫異常または細胞接着の異常亢進が病因の根底にある自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトデス、強皮症、混合性結合組織症、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、シューグレン症候群、ベーチェット症、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、橋本病、乾癬、原発性粘液水腫、悪性貧血、重症筋無力症、潰瘍性大腸炎、慢性活動性胆炎、自己免疫性溶血性貧血および特発性血小板減少性紫斑病など）の治療および予防に有用である。

15

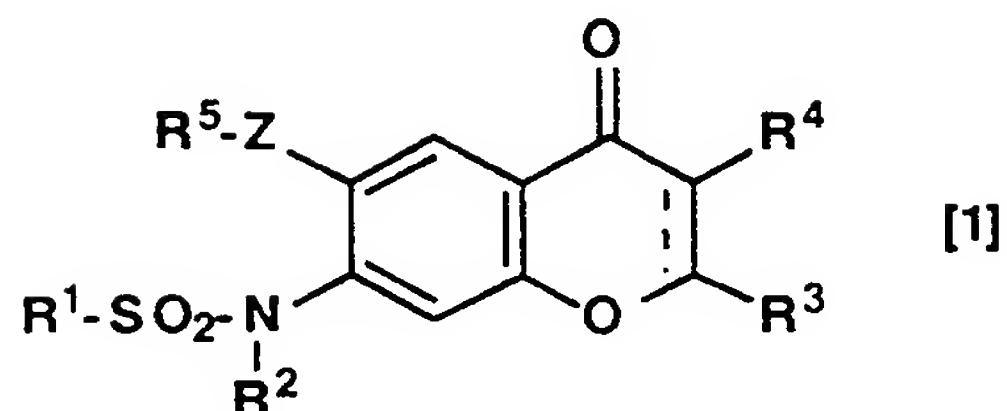
20

25

請求の範囲

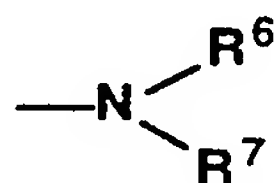
1. 一般式

5



「式中、 R^1 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアリール基を； R^2 は、水素原子、アルキル基またはアシル基を； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、ホルミル基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェニル基を； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アシル基、ヒドロキシ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、フェニルチオ、アルキニル、アルケニル、スルファモイル、アルカンスルフィニル、アルカンスルホニル、アミジノ、フェニルもしくは複素環式基または

20



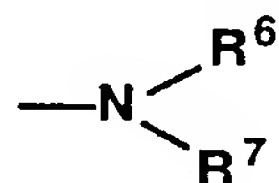
もしくは式



(式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロア

25

ルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、アルカンスルホ
 ニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、置換
 されているもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキル
 もしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一
 5 緒になって3～7員環の置換されているもよい複素環式基を示す。）
 で表わされる基を； R^5 は、置換されているもよいフェニル、チエニ
 ル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイ
 ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合を示す。」
 で表わされる4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩
 10 を有効成分とする免疫調節剤。
 2. R^1 が、ハロゲン原子で置換されているもよい低級アルキル、低
 級アルケニルまたはアリール基を； R^2 は、水素原子、アルキル基ま
 たはアシル基を； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジ
 ド基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、ホルミル基もしくはアルコ
 15 キシカルボニル基または置換されているもよいアルキル、アルコキシ、
 フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェニ
 ル基を； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カ
 ルボキシ基、アシル基、ヒドロキシ基もしくはアルコキシカルボ
 ニル基または置換されているもよいアルキル、アルコキシ、アルキル
 20 チオ、フェニルチオ、低級アルキニル、低級アルケニル、スルファモ
 イル、低級アルカンスルフィニル、低級アルカンスルホニル、アミジ
 ノ、フェニルもしくは複素環式基または



25 もしくは式



- (式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基、シアノ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、低級アルカンシルホニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキルもしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒にあって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)
- 5 で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を；および破線は、単結合または二重結合である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲1に記載の免疫調節剤。
- 15 3. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基； R^2 が水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイミノ基；お
- 20 よび破線が二重結合である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲1に記載の免疫調節剤。
4. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基； R^2 が水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキルチ
- 25 オ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基；

R⁵が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイミノ基；および破線が二重結合である4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲1に記載の免疫調節剤。

- 5 5. R³が水素原子；R⁴が置換されていてもよいアシルアミノ基；Zが酸素原子である4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲3または4に記載の免疫調節剤。

6. 3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節
10 剤。

7. 7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

8. 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調
15 節剤。

9. 3-カルバモイル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

10. 3-カルバモイル-2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分と
20 する免疫調節剤。

11. 3-(N-ホルミル-N-メチル)アミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン

12. 3-カルボキシ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

- 25 13. 3-メチルチオ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキ

シ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

14. 6-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

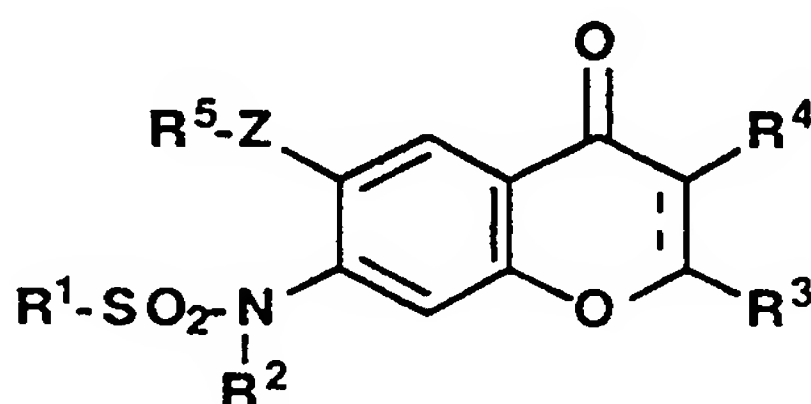
5 15. 3-カルバモイル-6-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オン

16. 2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

17. 6-(2-フルオロフェニルアミノ)-3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする免疫調節剤。

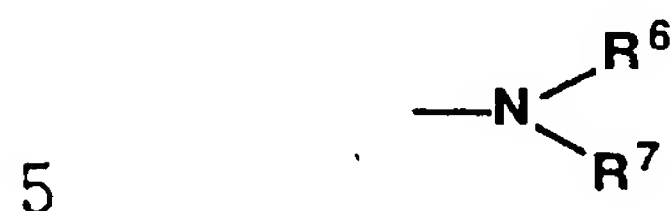
18. 一般式

15



「式中、 R^1 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアリール基を； R^2 は、水素原子、アルキル基またはアシル基を； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、ホルミル基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェニル基を； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アシル基、ヒドロキシ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、

フェニルチオ、アルキニル、アルケニル、スルファモイル、アルカン
スルフィニル、アルカンスルホニル、アミジノ、フェニルもしくは複
素環式基または式



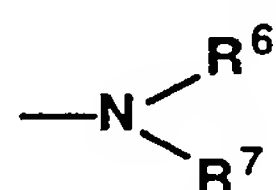
もしくは式



- (式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基、シアノ基もしくはアル
10 コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロア
ルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、アルカンスルホ
ニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、置換
されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキル
もしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一
15 緒になって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)
で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニ
ル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイ
ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合を示す。」
で表わされる4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩
20 を有効成分とする細胞接着阻害剤。

19. R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、
低級アルケニルまたはアリール基を； R^2 は、水素原子、アルキル基
またはアシル基を； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ア
ジド基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ホルミル基もしくはアル
25 コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキ

シ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェ
 ニル基を； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、
 カルボキシ基、アシル基、ヒドロキシ基もしくはアルコキシカル
 5 ボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキ
 ルチオ、フェニルチオ、低級アルキニル、低級アルケニル、スルファ
 モイル、低級アルカンスルフィニル、低級アルカンスルホニル、アミ
 ジノ、フェニルもしくは複素環式基または式



10 もしくは式



(式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアル
 コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロア
 15 ルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、低級アルカンス
 ルホニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、
 置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアル
 キルもしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子
 と一緒になって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)
 20 で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニ
 ル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイ
 ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合である4H-1-ベ
 ンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範
 囲18に記載の細胞接着阻害剤。

25 20. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基； R^2 が

水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイミノ基；および破線が二重結合である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲18に記載の細胞接着阻害剤。

21. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基； R^2 が水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイミノ基；および破線が二重結合である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲18に記載の細胞接着阻害剤。

22. R^3 が水素原子； R^4 が置換されていてもよいアシルアミノ基；Zが酸素原子である4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲20または21に記載の細胞接着阻害剤。

23. 3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

24. 7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

25. 25. 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-7-メチルスルホニ

ルアミノー4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

26. 3-カルバモイル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着
5 阻害剤。

27. 3-カルバモイル-2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

28. 3-(N-ホルミル-N-メチル)アミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを
10 有効成分とする細胞接着阻害剤。

29. 3-カルボキシ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

30. 3-メチルチオ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻
15 害剤。

31. 6-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4
20 -オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

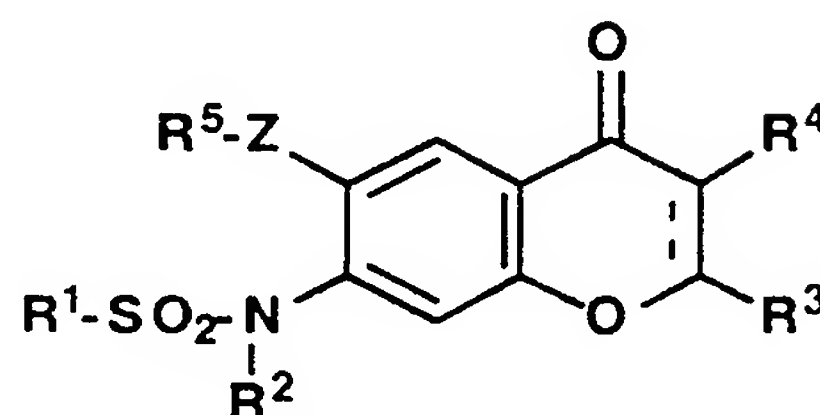
32. 3-カルバモイル-6-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

33. 2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻
25 害剤。

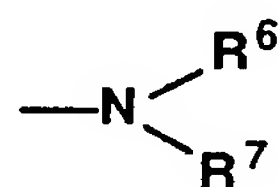
34. 6-(2-フルオロフェニルアミノ)-3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする細胞接着阻害剤。

35. 一般式

5



「式中、R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアリール基を；R²は、水素原子、アルキル基またはアシル基を；R³は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、ホルミル基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェニル基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アシル基、ヒドロキシ基もしくはアルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、フェニルチオ、アルキニル、アルケニル、スルファモイル、アルカンスルフィニル、アルカンスルホニル、アミジノ、フェニルもしくは複素環式基または式



もしくは式



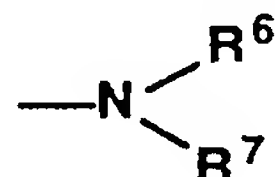
25

(式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基、シアノ基もしくはアル
コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロア
ルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、アルカンスルホ
ニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、置換
5 されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアルキル
もしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一
緒になって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)
で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニ
ル、フリルまたはピリジル基を；Zは、酸素原子、硫黄原子またはイ
10 ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合を示す。」

で表わされる4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩
を有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

36. R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、
低級アルケニルまたはアリール基を； R^2 は、水素原子、アルキル基
15 またはアシル基を； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ア
ジド基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ホルミル基もしくはアル
コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキ
シ、フェノキシ、シクロアルキル、カルバモイル、アミノもしくはフェ
ニル基を； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、
20 カルボキシル基、アシル基、ヒドロキシル基もしくはアルコキシカル
ボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アルキ
ルチオ、フェニルチオ、低級アルキニル、低級アルケニル、スルファ
モイル、低級アルカンスルフィニル、低級アルカンスルホニル、アミ
ジノ、フェニルもしくは複素環式基または式

25



もしくは式



- 5 (式中、 R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基、シアノ基もしくはアル
コキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、シクロア
ルキル、フェニル、アミノ、アシル、カルバモイル、低級アルカンス
ルホニル、イミノメチルもしくはアミジノ基を； R^7 は、水素原子、
置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、フェニル、シクロアル
10 キルもしくは複素環式基を示すかまたは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子
と一緒にあって3～7員環の置換されていてもよい複素環式基を示す。)
で表わされる基を； R^5 は、置換されていてもよいフェニル、チエニ
ル、フリルまたはピリジル基を； Z は、酸素原子、硫黄原子またはイ
ミノ基を；および破線は、単結合または二重結合である4H-1-ベン
15 ンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範
囲35に記載の自己免疫疾患の治療・予防剤。

37. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基； R^2 が
水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基；
 R^4 が水素原子、カルボキシル基、置換されていてもよいアルキルチ
20 オ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基；
 R^5 が置換されていてもよいフェニル基； Z が酸素原子またはイミノ
基；および破線が二重結合である4H-1-ベンゾピラン-4-オン
誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲35に記載の自己免
疫疾患の治療・予防剤。

- 25 38. R^1 がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基；

- R^2 が水素原子； R^3 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基； R^4 が水素原子、カルボキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアシルアミノ基またはカルバモイル基； R^5 が置換されていてもよいフェニル基；Zが酸素原子またはイ
- 5 ミノ基；および破線が二重結合である4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲35に記載の自己免疫疾患の治療・予防剤。
39. R^3 が水素原子； R^4 が置換されていてもよいアシルアミノ基；Zが酸素原子である4 H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体または
- 10 その塩を有効成分とする請求の範囲37または38に記載の自己免疫疾患の治療・予防剤。
40. 3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。
- 15 41. 7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。
42. 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-7-メチルスルホニルアミノ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。
- 20 43. 3-カルバモイル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。
44. 3-カルバモイル-2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4 H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分と
- 25 する自己免疫疾患の治療・予防剤。

45. 3- (N-ホルミル-N-メチル) アミノ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

46. 3-カルボキシ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

47. 3-メチルチオ-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

48. 6- (2,4-ジフルオロフェニルアミノ) -3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

49. 3-カルバモイル-6- (2,4-ジフルオロフェニルアミノ) -7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

50. 2-メチル-7-メチルスルホニルアミノ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

51. 6- (2-フルオロフェニルアミノ) -3-ホルミルアミノ-7-メチルスルホニルアミノ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンを有効成分とする自己免疫疾患の治療・予防剤。

52. 自己免疫疾患が慢性関節リウマチ、全身性エリテマトデス、強皮症、混合性結合組織症、結節性多発動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、シューグレン症候群、ベーチェット症、多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、橋本病、乾癬、原発性粘液水腫、悪性貧血、重症筋無力症、

潰瘍性大腸炎、慢性活動性胆炎、自己免疫性溶血性貧血および特発性血小板減少性紫斑病である請求の範囲 3 5 - 5 1 のいずれかの項に記載の自己免疫疾患の治療・予防剤。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/35, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/41,
A61K31/44, A61K31/445, C07D311/24, C07D311/26,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K31/35, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/41,
A61K31/44, A61K31/445, C07D311/24, C07D311/26,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-49778 (Toyama Chemical Co., Ltd.), February 20, 1990 (20. 02. 90), Claim & US, A, 4,954,518 & GB, B, 2,210,879	1-52
A	J. Pharmacobio-Dyn., Vol. 15, No. 11, 1992, "Pharmacological studies on 3-formylamino-7- methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran- 4-one(T-614), a novel antiinflammatory agent. 4th Communication: Inhibitory effect on the production of interleukin-1 and interleukin-6", P. 649-655	1-52



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 9, 1994 (09. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

June 28, 1994 (28. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00585

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D311/44, C07D311/54, C07D311/56, C07D407/04,
C07D401/12, C07D407/12

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

C07D311/44, C07D311/54, C07D311/56, C07D407/04,
C07D401/12, C07D407/12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ A 61K 31/35, A 61K 31/38, A 61K 31/40,
A 61K 31/41, A 61K 31/44, A 61K 31/445,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ A 61K 31/35, A 61K 31/38, A 61K 31/40,
A 61K 31/41, A 61K 31/44, A 61K 31/445,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A. 2-49778 (富山化学工業株式会社), 20. 2月. 1990 (20. 02. 90), クレーム & US, A. 4,954,518 & GB, B. 2,210,879	1-52
A	J. Pharmacobio-Dyn., Vol. 15, No 11, 1992, "Pharmacological studies on 3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6- phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one (T-614), a novel antiinflammatory agent. 4th	1-52

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 94

国際調査報告の発送日

28.06.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

印

4 C 9 3 6 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>Communication: Inhibitory effect on the production of interleukin-1 and interleukin-6", p.649-655</p>	

第2ページA.の続き

C07D311/24, C07D311/26, C07D311/44,
C07D311/54, C07D311/56, C07D407/04,
C07D401/12, C07D407/12

第2ページB.の続き

C07D311/24, C07D311/26, C07D311/44,
C07D311/54, C07D311/56, C07D407/04,
C07D401/12, C07D407/12